

CC

ASCOFURANONE, AND HYPOLIPIDEMIC AGENT, HYPOGLYCEMIC AGENT AND GLYCATION INHIBITOR EACH CONTAINING ASCOFURANONE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

Patent Number: WO9404520

Publication date: 1994-03-03

Inventor(s): HOSOKAWA TOMOYOSHI (JP)

Applicant(s): JAPAN IMMUNO INC (JP); HOSOKAWA TOMOYOSHI (JP)

Requested Patent: WO9404520

Application Number: WO1993JP01135 19930811

Priority Number(s): JP19930018904U 19930205; JP19920214124 19920811

IPC Classification: C07D307/32; A61K31/34

EC Classification: A61K31/34, C07D307/32D

Equivalents:

Cited Documents: JP51036450; GB1498334

Abstract

An ascofuranone derivative represented by general formula (II) (wherein R<1> represents lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl); a hypolipidemic agent containing the same as the active ingredient; and a hypoglycemic agent or a glycation inhibitor each containing an ascofuranone derivative represented by general formula (I) (wherein R represents hydrogen, lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl) as the active ingredient. The compounds represented by the above general formulae (I) and (II) are excellent in hypoglycemic, hypolipidemic and glycation-inhibiting effects, thus being remarkably useful for preventing and treating diabetes, arteriosclerosis and so forth.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

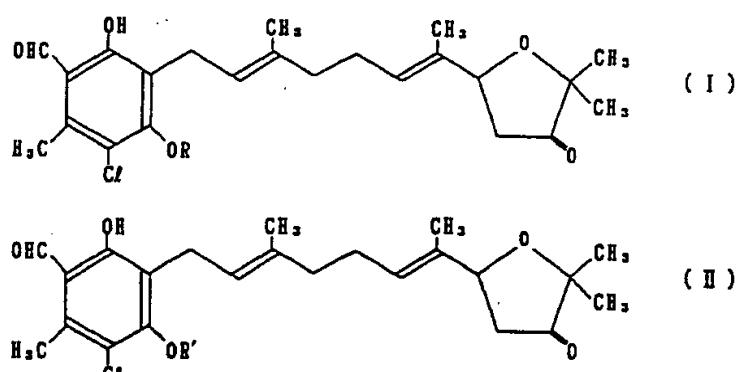


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 307/32, A61K 31/34	A1	(11) 国際公開番号 (43) 国際公開日 1994年3月3日 (03.03.1994)	WO 94/04520
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01135 (22) 国際出願日 1993年8月11日 (11. 08. 93)	添付公開書類 国際調査報告書		
(30) 優先権データ 特願平4/214124 1992年8月11日 (11. 08. 92) JP 特願平5/18904 1993年2月5日 (05. 02. 93) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 イムノジャパン (IMMUNO JAPAN INC.) (JP/JP) 〒167 東京都杉並区荻窓4丁目80番1 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 細川知良 (HOSOKAWA, Tomoyoshi) (JP/JP) 〒222 神奈川県横浜市港北区菊名6丁目10番18号 Kanagawa, (JP)			
(74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外 (YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)			
(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GB (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.			

(54) Title : ASCOFURANONE, AND HYPOLIPIDEMIC AGENT, HYPOGLYCEMIC AGENT AND GLYCATION INHIBITOR EACH CONTAINING ASCOFURANONE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 アスコフルナン及びアスコフルナン誘導体を主成分とする血中脂質低下剤、血糖低下剤並びにクリケイション阻害剤



(57) Abstract

An ascofuranone derivative represented by general formula (II) (wherein R¹ represents lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl); a hypolipidemic agent containing the same as the active ingredient; and a hypoglycemic agent or a glycation inhibitor each containing an ascofuranone derivative represented by general formula (I) (wherein R represents hydrogen, lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl) as the active ingredient. The compounds represented by the above general formulae (I) and (II) are excellent in hypoglycemic, hypolipidemic and glycation-inhibiting effects, thus being remarkably useful for preventing and treating diabetes, hypertension, and so forth.

特許協力条約に基づいて国際公開された日本語特許出願

出願番号 特願平 6-506100

(平成6年9月1日発行)

Int.Cl.5 識別記号

C 07 D 307/32

部門(区分)3(2)
審査請求未請求
予備審査請求有

WO 94/04520

A1

(11)国際公開番号

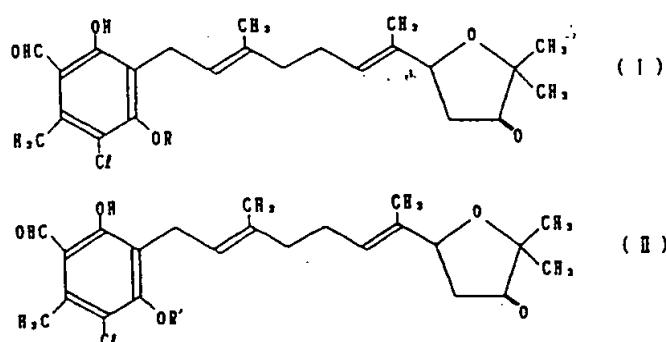
(43)国際公開日

1994年3月3日 (03.03.1994)

(21)国際出願番号	PCT/JP93/01135		添付公開書類	国際調査報告書
(22)国際出願日	1993年8月11日 (11. 08. 93)			
(30)優先権データ	特西平4/214124	1992年8月11日 (11. 08. 92)	JP	
	特西平5/18904	1993年2月5日 (05. 02. 93)	JP	
(71)出願人(米国を除くすべての指定国について)				
	株式会社 イムノジパン (IMMUNO JAPAN INC.) (JP/JP)			
	〒167 東京都杉並区長原4丁目8番1 Tokyo. (JP)			
(72)発明者: および				
(73)発明者/出願人(米国についてのみ)	細川知良 (HOSOKAWA, Tomoyoshi) (JP/JP)			
	〒222 神奈川県横浜市港北区青木6丁目10番18号 Kanagawa. (JP)			
(74)代理人				
	弁理士 有澤豊三, 他 (YUASA, Kyozo et al.)			
	〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区			
	藤枝法律事務所 Tokyo. (JP)			
(81)指定国				
	AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許),			
	DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許),			
	GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP,			
	LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許),			
	SE (欧州特許), US.			

(54) Title : ASCOFURANONE, AND HYPOLIPIDEMIC AGENT, HYPOGLYCEMIC AGENT AND GLYCATION INHIBITOR EACH CONTAINING ASCOFURANONE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 アスコフランン及びアスコフランン誘導体を生成とする血中脂質低下剤、血糖低下剤及びシグリケイション阻害剤

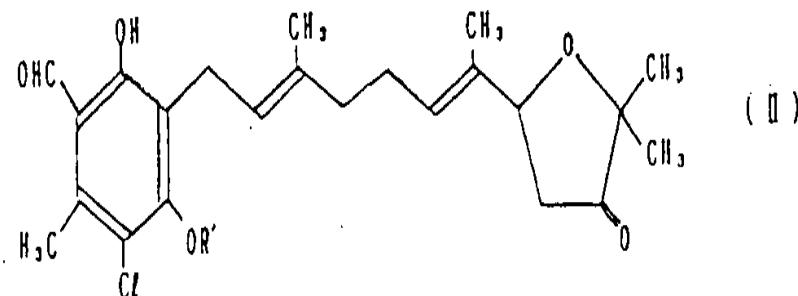


(57) Abstract

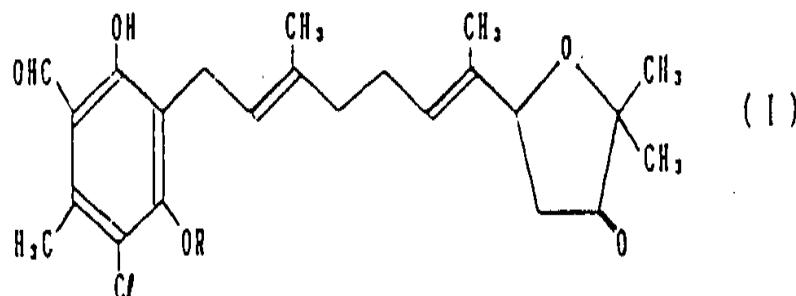
An ascofuranone derivative represented by general formula (II) (wherein R¹ represents lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl); a hypolipidemic agent containing the same as the active ingredient; and a hypoglycemic agent or a glycation inhibitor each containing an ascofuranone derivative represented by general formula (I) (wherein R represents hydrogen, lower alkylcarbonyl, pyridylcarbonyl, benzoyl substituted by one lower alkyl or alkoxy group, toluenesulfonyl, carbamoyl substituted by one or two lower alkyl groups, or lower alkyl substituted by lower alkoxy carbonyl) as the active ingredient. The compounds represented by the above general formulae (I) and (II) are excellent in hypoglycemic, hypolipidemic and glycation-inhibiting effects, thus being remarkably useful for preventing and treating diabetes, arteriosclerosis and so forth.

(57) 要約

一般式 (II)



(式中、R'は低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する)で示されるアスコフラノン誘導体及びこの誘導体を有効成分として含有する血中脂質低下剤、並びに一般式 (I)



(式中、Rは水素原子、低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する)を有効成分として含有する血糖低下剤又はグリケイション阻害剤。

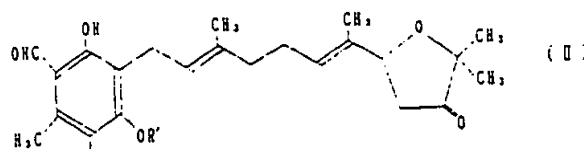
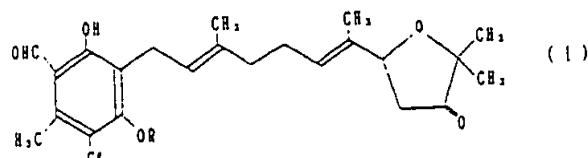
上記式 (I) 又は (II) で示される化合物は、優れた血糖低下、血中脂質低下作用及びグリケイション阻害作用を示すので、

明細書

アスコフラノン及びアスコフラノン誘導体を主成分とする血中脂質低下剤、血糖低下剤並びにグリケイション阻害剤

技術分野

本発明は下記の一般式(Ⅰ)で示されるアスコフラノン及びその誘導体を有効成分とする血糖低下剤及びグリケイション阻害剤、並びに下記の一般式(Ⅱ)で示されるアスコフラノン誘導体及びこれらを有効成分とする血中脂質低下剤に関する。



(式中、Rは水素原子、低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味し、R'は低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する。)

低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する。)

背景技術

上記一般式(Ⅰ)で示される化合物のうち、Rが水素原子の化合物は本発明者等により発明されたアスコフラノンとして知られている化合物である。アスコフラノンは、糸状菌アスコキイタ・ビシエ (*Ascochyta viciae*) によって産生されるイソアレノイド系抗生物質であり、その具体的製法は特公昭56-25310号公報に記載されている。アスコフラノンの生物活性としては、これまでに血清脂質低下作用(「ジャーナル・オブ・アンチビオティックス」26巻、681頁、1973年及び「ジャパン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー」25巻、35頁、1975年参照)が知られている。

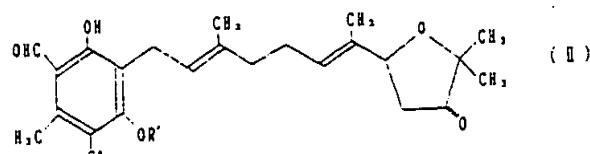
また、アスコフラノン製造時に上記糸状菌から生産されるアスコクロリンおよび、その誘導体の血糖低下作用についてはすでに知られている(特公平3-6138号公報参照)。

発明の開示

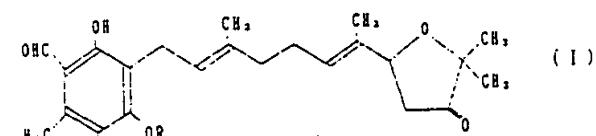
本発明者は、アスコフラノンの薬剤としての新たな有用性を探るために鋭意研究を重ねた結果、アスコフラノンが優れた血糖低下作用を有することを見い出した。のみならず、上記一般式(Ⅱ)で示される新規なアスコフラノン誘導体もアスコフラノンと同様に優れた血糖低下作用を有することを見出した。更に、糖尿病性合併症の原因の一つとしてグリケイションを受け

た糖化蛋白の組織並びにリボ蛋白での増加が注目されているが、上記一般式(Ⅰ)で示される化合物が強力なグリケイション阻害作用を示すことを見出した。また、アスコフラノンを含む上記一般式(Ⅰ)で示される化合物がアスコクロリンおよびその誘導体と比較して低毒性であることを見い出した。更に、一般式(Ⅱ)で示される新規なアスコフラノン誘導体は優れた血中脂質低下作用を有することも見い出した。本発明はこれらの知見に基づいて完成されたものである。

本発明は一般式(Ⅱ)



(式中R'は低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する)で示される化合物を有効成分として含有する血糖低下剤並びにグリケイション阻害剤に関する。



(式中、Rは水素原子、低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する)で示される化合物を有効成分として含有する血中脂質低下剤に関する。

上記の本発明化合物の置換基において、低級アルキルおよび低級アルコキシとは、それぞれ、炭素数1~6のアルキルおよび炭素数1~6のアルコキシを意味する。

ピリジルカルボニル基において、ピリジン環上におけるカルボニルの置換位置は2位(すなわち、ピコリノイル)、3位(すなわち、ニコチノイル)、4位(すなわち、イソニコチノイル)のいずれであっても良い。

本発明において、一般式(Ⅱ)で示される化合物は新規化合物であり、これらの化合物はアスコフラノンを原料として、例えば酸ハロゲン化物、酸無水物、場合によってはシアネート、イソシアネート等の酸の反応性誘導体を縮合剤(ビリジン類、トリエチルアミンのような3級アミン、ジメチルアニリン、アルカリ塩基等)の存在下あるいは縮合剤を無添加で反応させることによって製造される。

一般式(Ⅱ)で示される本発明化合物のうち、代表的なものとして以下の化合物を挙げることができる。

4-O-アセチルアスコフラノン(実施例-5の化合物)

4-O-アロビオニルアスコフラノン

4-O-ブチリルアスコフラノン

4-O-イソニコチノイルアスコフラノン(実施例-1の化合物)

4-O-ニコチノイルアスコフラノン

4-O-ピコリノイルアスコフラノン(実施例-5の化合物)

4-O-メチカルバモイルアスコフラノン

4-O-エチカルバモイルアスコフラノン

4-O-ジメチカルバモイルアスコフラノン

4-O-ジエチカルバモイルアスコフラノン(実施例-2の化合物)

4-O-メトキカルボニルメチルアスコフラノン(実施例-4の化合物)

4-O-メトキカルボニルエチルアスコフラノン

4-O-メトキカルボニルプロピルアスコフラノン

レシチン等を用いて製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

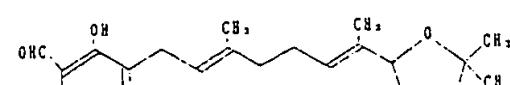
以下に本発明を実施例に基づいて詳細に説明するが、これは本発明を同等限定するものではない。

実施例

実施例-1

アスコフラノン1.68g(3.99ミリモル)を乾燥ビリジン50mlに溶かし攪拌しつつイソニコチニ酸クロライド塩酸塩1.1g(6.18ミリモル)を加え、80-90°Cで24時間加熱攪拌ののち、反応溶液を減圧濃縮乾固した。残渣を酢酸エチルに溶解し、希塩酸、水にて洗浄、乾燥後、酢酸エチルを減圧濃縮し、残留する油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにて、分離精製した。下記の式で示される目的物が油状物として1.8g得られた。

プロトン核磁気共鳴<400MHz, CDCl₃, 内部標準TMS> δ: 1.21(3H,s)、1.28(3H,s)、1.54(3H,s)、1.62(3H,s)、1.93(2H,m)、2.17(2H,m)、2.40(2H,m)、2.69(3H,s)、3.50(2H,s)、4.52(1H,dd,J=6.2, 9.9Hz)、5.09(1H,t,J=7.0Hz)、5.48(1H,t,J=7.0Hz)、8.04(2H,dd,J=1.5, 4.4Hz)、8.91(2H,dd,J=1.5, 4.4Hz)、10.34(1H,s)、12.61(1H,s)



4-O-エトキカルボニルメチルアスコフラノン

4-O-エトキカルボニルエチルアスコフラノン

4-O-エトキカルボニルプロピルアスコフラノン(実施例-3の化合物)

4-O-バラメチルベンゾイルアスコフラノン

4-O-バラメトキシベンゾイルアスコフラノン(実施例-5の化合物)

4-O-バラエチルベンゾイルアスコフラノン

4-O-バラエトキシベンゾイルアスコフラノン

4-O-オルトメチルベンゾイルアスコフラノン

4-O-オルトメトキシベンゾイルアスコフラノン

4-O-オルトエチルベンゾイルアスコフラノン

4-O-オルトエトキシベンゾイルアスコフラノン

4-O-バラトルエンスルホニルアスコフラノン(実施例-3の化合物)

4-O-オルトルエンスルホニルアスコフラノン

4-O-メタトルエンスルホニルアスコフラノン

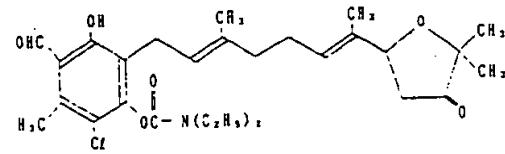
なお、アスコフラノンは、一般式(Ⅰ)で示される化合物において、Rが水素原子の化合物である。

本発明の化合物を薬剤として用いる場合は単独で用いてもよいが、通常は懸濁剤、賦形剤又はその他の補助剤と混合して経口投与に適する剤形として製剤化することが望ましい。賦形剤または補助剤としては乳糖、蔗糖、種々の澱粉、ぶどう糖、セルロース、メチセルロース、カルボキシメチセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸塩、タルク、植物油、

実施例-2

アスコフラノン2.52g(5.99ミリモル)を乾燥ビリジン50mlに溶かし、これにN,N-ジエチカルバモイルクロラムド1.5g(1.084ミリモル)を加えて80-90°Cで24時間加熱攪拌した。酢酸エチルにて残渣を溶解し、希塩酸、水にて洗浄、乾燥後、酢酸エチルを減圧濃縮した。残留する油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにて分離し、油状の目的物をエタノールに溶解し、室温に放置すると下記の式で示される目的物の結晶1.0gが析出した。エタノールから再結晶した晶体は融点69-70°Cを示した。

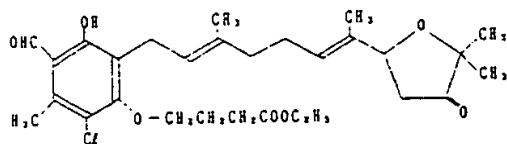
プロトン核磁気共鳴<400MHz, CDCl₃, 内部標準TMS> δ: 1.21(3H,t,J=7.0Hz)、1.21(3H,s)、1.28(3H,s)、1.31(3H,t,J=7.0Hz)、1.63(3H,s)、1.74(3H,s)、2.02(2H,m)、2.13(2H,m)、2.40(2H,br s)、2.64(3H,s)、3.24(1H,br s)、3.40(3H,q,J=7.0Hz)、3.50(2H,s)、4.51(1H,dd,J=6.6, 9.5)、5.15(1H,dd,J=5.5, 7.0)、5.51(1H,t,J=7.0)、10.28(1H,s)、12.53(1H,s)



gを少しづつ加える。得られたナトリウム塩の溶液に4-ブロム酸酸エチルエステル1.8 g (9.3ミリモル)を加え、90-100℃に3時間加熱する。つぎに6.0%水素化ナトリウム0.1 g及び4-ブロム酸酸メチルエステル0.5 gを追加し、さらに10時間加熱する。反応溶液を減圧濃縮乾固し、残留物を1%塩酸40 mL及びクロロホルム40 mLで分液する。

クロロホルム液を減圧濃縮乾固する。残留する油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離精製し、下記の式で示される目的物が油状物として1.2 g得られた。

プロトン核磁気共鳴<400 MHz, CDCl_3 , 内部標準TMS> δ: 1.03(3H, br s)、1.76(3H, br s)、2.03(2H, m)、2.17(4H, m)、2.34(1H, dd, $J=9.9\text{Hz}$, 18.3Hz)、2.41(1H, dd, $J=6.2\text{Hz}$, 18.3Hz)、2.62(2H, m)、2.62(3H, s)、3.35(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、3.97(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$)、4.16(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$)、4.51(1H, dd, $J=6.2\text{Hz}$, 9.9Hz)、5.17(1H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$)、5.50(1H, t, $J=6.6\text{Hz}$)、10.24(1H, s)、12.51(1H, s)

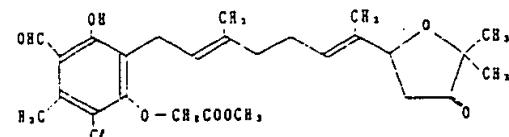


実施例-4

アスコフラノン252 g (5.99ミリモル)をジメチルホルムアミド30 mLに溶かす。これに6.0%水素化ナトリウム0.2 gを少しづつ加える。得られたナトリウム塩の溶液にブロム酢

酸メチルエステル1.5 g (9.8ミリモル)を加える。室温に一夜放置した後さらに6.0%水素化ナトリウム0.02 gおよびブロム酢酸メチルエステル0.15 gを加える。一夜放置した後、減圧濃縮する。残った油状物に1%塩酸100 mLおよびクロロホルム100 mLを加えて分液ロートにて攪拌し、クロロホルム層を分取し濃縮乾固する。残った油状物にメタノールを加えて一夜放置すると目的物の結晶1.9 gが析出した。メタノールから再結晶した標品は融点77℃を示した。

プロトン核磁気共鳴<400 MHz, CDCl_3 , 内部標準TMS> δ: 1.21(3H, s)、1.27(3H, s)、1.63(3H, s)、1.76(3H, s)、2.03(2H, m)、2.14(2H, m)、2.35(1H, dd, $J=10.3\text{Hz}$, 18.3Hz)、2.43(1H, dd, $J=6.2\text{Hz}$, 18.3Hz)、2.64(3H, s)、3.45(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、3.84(3H, s)、4.52(1H, dd, $J=6.2\text{Hz}$, $J=10.3\text{Hz}$)、4.58(2H, s)、5.16(1H, dd, $J=5.5\text{Hz}$, $J=7.0\text{Hz}$)、5.50(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、10.26(1H, s)、12.52(1H, s)



実施例-5

上記各実施例と同様にして、アスコフラノン及びそれに対する酸クロライド又はスルホニルクロライドから次の化合物を製造した。

(a) 4-O-β-アラメントキシベンゾイルアスコフラノン(黄褐色

油状物)

- (b) 4-O-アセスルアスコフラノン(黄褐色油状物)
- (c) 4-O-ビコリノイルアスコフラノン(黄褐色油状物)
- (d) 4-O-パラトルエシスルホニルアスコフラノン(褐色油状物)

本発明のアスコフラノンならびにその誘導体のグリケイション阻害作用ならびに血糖低下作用を検討するためにin vivo, in vitro実験を行った。グリケイション阻害作用は牛血清アルブミンとグルコースを含む反応液にアスコフラノンならびにその誘導体を添加し、長期間培養して、生成したフルクトース-1-リシンの酸加水分解産物フロシン量を測定するとともに、リボース、アルギニン、リジンを含む反応液にアスコフラノンならびにその誘導体を添加して培養し、生成したグリケイション後期段階化合物のひとつであるペントシジン量を測定することによってアスコフラノンならびにその誘導体のグリケイション阻害効果を検討した。血糖低下作用は遺伝性糖尿病db/dbマウスとストレートゾン糖尿病マウスにアスコフラノンならびにその誘導体を経口投与して血糖値を測定することによって血糖低下効果を検討した。

実施例-6

25 mg/只の牛血清アルブミンと400 mMのグルコースを含む反応液に0.1, 0.4, 1.6 mg/只のアスコフラノンを添加し、37℃で14日間培養した。生成したフロシンを高速液体クロマトグラフィー(280 nm, 0.7 mM リン酸)で測定し、その

表 1

	フロシン	阻害率(%)
アスコフラノン 0 mg/只	373437 ± 20444	
0.1	351979 ± 10845	5.8% MS
0.4	318517 ± 17772	14.7% *
1.6	276718 ± 15091	25.9 **
平均±標準誤差		* p < 0.05 ** p < 0.01

表1に示すようにアスコフラノン0.4, 1.6 mg/只添加により、フロシンの生成を有意に阻害した。

実施例-7

25 mg/只の牛血清アルブミンと400 mMのグルコースを含む反応液に、各1 mg/只のアスコフラノンとその誘導体を添加し、37℃、12日間培養した。生成したフロシンを高速液体クロマトグラフィーで測定し、その面積で表示した。

結果は表2に示した。

表 2

	フロシン	阻害率(%)
無 添加	237926±6192	
4-0-イソニコチノイル	258355±16901	0
アスコフラノン		
4-0-エトキシカルボニル	198542±4238	16.6% *
アロビルアスコフラノン		
4-0-メトキシカルボニル	196292±2784	17.5% *
メチルアスコフラノン		
4-0-ジエチルカルバモイル	198644±9458	20.7% **
アスコフラノン		
4-0-ジメチルカルバモイル	185431±10611	22.6% **
アスコフラノン		
アスコフラノン	178829±13411	24.8% **
平均土標準誤差	* p < 0.05 ** p < 0.01	

結果は表2に示すようにアスコフラノンとその誘導体はどれもフロシンの生成を有意に阻害した。

実施例-8

各1.0 mMのリボース、アルギニン、リジンを含む反応液に20, 100, 500, 1000 μg/瓶のアスコフラノンを添加し、37℃、4, 8日間培養した。生成したペントシジンを高速液体クロマトグラフィー(励起335、蛍光385、70%リシン酸)で測定し、その面積で表示した。結果は表3に示した。

表 3

	ペントシジン (阻害率%)	8日間	
		4日間	8日間
アスコフラノン 0 μg/瓶	310249±6061	507788±18683	
20	58405±2401	91195±7067	(81.2% **)
100	0	22942±1894	(100% **)
500	0	0	(100% **)
1000	0	0	(100% **)
平均土標準誤差	** p < 0.01		

結果は表3に示すように、アスコフラノン1000, 500 μg/瓶添加では100%、100, 20 μg/瓶添加でもペントシジンの生成を有意に阻害した。

実施例-9

各1.0 mMのリボース、アルギニン、リジンを含む反応液に、各1 μg/瓶のアスコフラノンとその誘導体を添加し、37℃、8日間培養した。生成したペントシジンを高速液体クロマトグラフィーで測定し、その面積で表示した。結果を表4に示した。

表 4

	ペントシジン (阻害率%)
無 添加	608457±24314
4-0-メトキシカルボニル	0 (100% **)
メチルアスコフラノン	
アスコフラノン	0 (100% **)
4-0-ジメチルカルバモイル	703972±3317 (0% ns)
アスコフラノン	
4-0-ジエチルカルバモイル	883578±10048 (0% ns)
アスコフラノン	
4-0-エトキシカルボニル	58801±5650 (90.3% **)
アロビルアスコフラノン	
4-0-イソニコチノイル	0 (100% **)
アスコフラノン	

平均土標準誤差 * p < 0.01

表 5

化合物	血漿 mg/dl	中性脂肪 mg/dl
対照群	594.1±12.5	331.9±15.8
アスコフラノン	458.4±39.5	271.6±12.8
	(-22.8% *)	(-18.2% *)
4-0-イソニコチノイル	504.7±48.8	285.4±19.5
アスコフラノン	(-15.0% *)	(-14.0% *)
4-0-ジエチルカルバモイ	463.7±40.4	202.6±23.0
ルアスコフラノン	(-21.9% *)	(-39.0% **)
4-0-バラメトキシベンゾ	470.4±33.8	218.3±12.8
イルアスコフラノン	(-20.8% *)	(-34.2% **)
4-0-バラトルエンスルホ	488.4±30.7	293.1±20.3
ニルアスコフラノン	(-17.8% *)	(-11.7% *)
平均土標準誤差	* p < 0.05	** p < 0.01

結果は表5に示すように実験に用いたすべての化合物が血漿

表 6

	体重 (g)	血糖 (mg/dl)
対照群	30.1±0.5	430.9±47.5
アスコフラノン	30.1±0.7	348.4±30.8 -19.1% *
4-O-ジメチルカルバモイル	31.0±0.9	357.0±42.5
アスコフラノン		-17.2% *
4-O-ジエチルカルバモイル	29.8±0.9	303.8±26.2 -29.5% **
アスコフラノン		
4-O-イソニコチノイル	30.9±0.5	323.8±30.2 -23.2% *
アスコフラノン		
4-O-エトキシカルボニル	31.1±0.6	305.6±20.9 -29.1% **
プロピルアスコフラノン		
平均土標準誤差	* p < 0.05	** p < 0.01

結果は表 6 に示すように、アスコフラノンとその誘導体はいずれもストレブトゾトシン投与マウスの血糖値を有意に低下した。

実施例-1.2

8 週齢の雄性遺伝性糖尿病 db/db マウスとその正常同様仔にアスコフラノン 0.3% を含む飼料（日本クレア、CE-2）を 1 週間与え、7 日目に屠殺して血糖ならびに血中中性脂肪を測定した。結果を表 7 に示した。

表 7

	体重 g	血糖 mg/dl	中性脂肪 mg/dl
db/db マウス			
対照群	4.6±1	523±24	288±18
アスコフラノン	4.8±1	405±48	239±11 -23% * -17% *
ns	ns	ns	ns
正常同様仔			
対照群	2.5±1	167±15	216±8
アスコフラノン	2.3±1	163±15	167±18 -23% *
ns	ns	ns	ns
平均土標準誤差		* p < 0.05	

表 7 に示すように db/db マウスにアスコフラノンを餌に混合して与えることによって血糖値と血中中性脂肪値は有意に低下した。

実施例-1.3

8 週齢の雄性遺伝性糖尿病 db/db マウスに 2% アラビアゴムに懸濁したアスコフラノン 391, 156, 63 mg/kg を 7 日間、経口投与した。結果を表 8 に示した。

表 8

アスコフラノン の投与量	血糖 mg/dl	中性脂肪 mg/dl
0 (対照群)	615±16	332±16
391 mg/kg	405±31	203±23 -34% ** -39% **
156 mg/kg	433±41	218±18 -32% * -34% **
63 mg/kg	530±12	272±13 -15% * -22% *
平均土標準誤差	* p < 0.05	** p < 0.01

表 8 に示すようにアスコフラノンの懸濁液を 7 日間経口投与することによって血糖値と血中中性脂肪値は有意に低下した。

実施例-1.4

ddY マウスにアスコフラノン又はその誘導体をそれぞれ 8 mg/kg、7 日間経口投与した。結果は表 9 に示した。

表 9

化合物	血糖 (mg/dl)	中性脂肪 (mg/dl)	コレステロール (mg/dl)
対照群	244.1±9.6	190.7±16.9	190.5±7.8
アスコフラノン	253.7±12.5	189.1±11.7	202.0±7.8 ns ns ns
4-O-ジエチルカルバモイル	236.4±21.9	157.3±23.2	163.0±10.6
イルアスコフラノン	ns	-17.5% *	ns
4-O-ジメチルカルバモイル	288.3±18.0	231.0±24.8	173.1±7.2
イルスコフラノン	ns	ns	ns
4-O-イソニコチノイル	283.3±11.7	164.3±14.0	166.7±8.1
アスコフラノン	ns	ns	ns
4-O-メトキシカルボニル	250.6±14.1	140.3±8.3	164.0±6.6
ルメチルアスコフラノン	ns	-26.4% *	-14.0% *
平均土標準誤差	* p < 0.05		

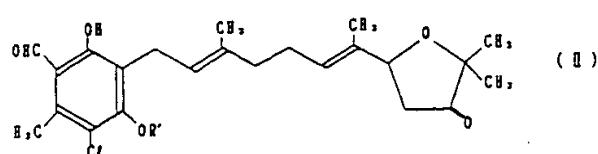
結果は表 9 に示すように 4-O-メトキシカルボニルルメチルアスコフラノン投与群では中性脂肪が 26.4%、コレステロールが 14.0%、4-O-ジエチルカルバモイルアスコフラノン投与群では中性脂肪が 17.5%、それぞれ対照群に比べて有意に低値を示した。

産業上の利用可能性

アスコフラノン及び式 (II) で示される新規なアスコフラノン誘導体は優れた血糖低下、血中脂質低下作用並びにグリケイション阻害作用を示すので、糖尿病、動脈硬化症等の予防、治

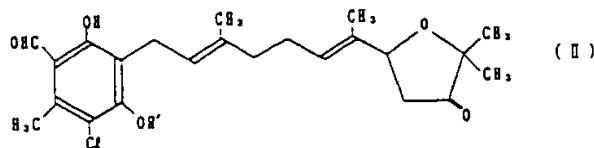
請求一箇面題

1. 一般式 (H)



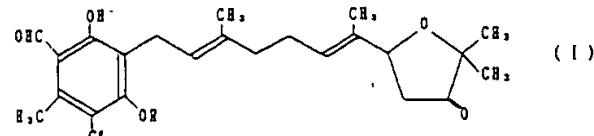
(式中、R' は低級アルキルカルボニル基、ビリジルカルボニル基、1 個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンジル基、トルエンスルホニル基、1 個もしくは 2 個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する) で示されるアスコフラノン誘導体。

2. 一般式 (B)



(式中、R' は低級アルキルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、1 個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンゾイル基、トルエンスルホニル基、1 個もしくは 2 個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する) で示されるアスコフラノン説導体を有効成分として含有する血中脂質低下剤。

3. 一般式 (1)



(式中、Rは水素原子、低級アルキルカルボニル基、ピリジカルボニル基、1個の低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンジル基、トルエンスルホニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を意味する)で示される化合物を有効成分として含有する血漿低下剤並びにグリケーション阻害剤

国際登録番号

国際登録番号 PCT/JP

93/01135

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類 (IPC))

Int CL¹ C07D307/32, A61K31/34

B. 請査を行った分野

請求を行った特許検索用語(国際特許分類 (IPC))

Int CL², C07D307/32, A61K31/34

特許検索用語以外の質問で検査を行った分野に含まれるもの

国際登録で使用した電子データベース(データベースの名前、構造に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 請査すると求められる文書

引用文書の カタログ番号	引用文書名 及び一部の引用が掲載するときは、その掲載する欄の番号	該掲載する 欄の番号の番号
X ✓	J.P. A. 51-36450 (中外製薬株式会社) 27. 3月. 1976 (27. 03. 76) 特許許諾の範囲および第2頁左上欄第1-2行-右上欄第1行、第2頁右上欄第20行-第3頁右上欄第3行 (ファミリーなし)	1
X	G.B. A. 1,498,334 (MASAHI OKADA) 18. 1月. 1978 (18. 01. 78) 第1頁第1-7行-第2頁第7行、第4頁第1行-第4頁第27行	1

□ C面の裏面にも文書が記載されている。

□ パンツットファイラーに記する箇所を参照。

* 引用文書の特許オブリー

「T」用語登録文書は優先権による公表された文書であって旨記述
するものにはなく、旨記述する文書は登録の範囲のため
に引用するもの

「A」用語登録文書ではなく、一冊の収録本冊子等で示すもの

「E」用語登録文書は登録する旨記述する文書の文書の登録日
に記載するもの

「F」用語登録文書を指す旨記述する文書は登録する文書の登録日

に記載するもの

「G」用語登録文書を指す旨記述する文書は登録する文書の登録日

に記載するもの

「H」用語登録文書を指す旨記述する文書は登録する文書の登録日

に記載するもの

「I」用語登録文書を指す旨記述する文書は登録する文書の登録日

に記載するもの

「J」用語登録文書を指す旨記述する文書は登録する文書の登録日

に記載するもの

「K」用語登録文書を指す旨記述する文書は登録する文書の登録日

国際登録を完了した日

25. 06. 93

登録並びに先

日本特許検索センター(USA/JP)

特許検索用語(検索のための語彙)

4 C 7 7 2 R

14.09.93

国際特許局

国際出願番号 PCT/JP

93/01133

C (既存)、用意すると認められる文献

引用文献の カテゴリーや 記述	引用文献名、及び一冊の箇所が記載するときは、その記載する箇所の目次	用意する 請求の範囲の参考
	行、第4頁第28行-第33行	